

50

Int. Cl. 2:

C 07 D 207-12

16 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 24 13 935 A1

11

## Offenlegungsschrift 24 13 935

20

Aktenzeichen: P 24 13 935.3

21

Anmeldetag: 20. 3. 74

22

Offenlegungstag: 16. 10. 75

30

Unionspriorität:

32 33 34

40

Bezeichnung: 4-(Polyalkoxy-phenyl)-2-pyrrolidone

50

Anmelder: Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

60

Erfinder: Schmiechen, Ralph, Dr.; Horowski, Reinhard, Dr.; Palenschat, Dieter, Dr.; Paschelke, Gert; Wachtel, Helmut, Dr.; Kehr, Wolfgang, Dr.; 1000 Berlin

DT 24 13 935 A1

10. 75 509 842/951

24/90

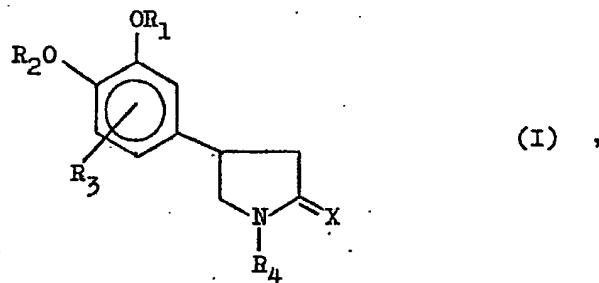
BEST AVAILABLE COPY

Berlin, den 19. März 1974

2413935

4-(Polyalkoxy-phenyl)-2-pyrrolidone

Die Erfindung betrifft racemische und optisch aktive 4-(Polyalkoxy-phenyl)-2-pyrrolidone der allgemeinen Formel I



worin

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> gleich oder verschieden sind und Kohlenwasserstoffgruppen mit bis zu 18 C-Atomen oder Alkylgruppen mit 1-5 C-Atomen, die durch ein oder mehrere Halogenatome, Hydroxygruppen, Carboxygruppen, Alkoxygruppen, Alkoxycarbonyl-, Carboxamido- oder gegebenenfalls substituierte Aminogruppen substituiert sind, oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> gemeinsam eine Alkylengruppe mit 1 bis 3 C-Atomen, R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe, R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl- oder Acylgruppe und X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten.

- 2 -

HO CO IV 1714

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstaedt  
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Brühl · Dr. Heinz Hannse  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 52 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 168 7003 00, Bankleitzahl 103 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 5003, Bankleitzahl 100 700 03  
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank — Berlin,  
Konto-Nr. 14-352, Bankleitzahl 100 202 00

2413935

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und können daher sowohl als Racemate als auch als optische Antipoden vorliegen.

Als Kohlenwasserstoffgruppen  $R_1$  und  $R_2$  kommen gesättigte und ungesättigte, geradkettige und verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen in Betracht, ferner Cycloalkyl- und Cycloalkyl-alkylgruppen mit vorzugsweise 3 bis 7 Kohlenstoffatomen sowie Aryl- und Aralkylgruppen mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen.

Geeignete Alkylgruppen sind zum Beispiel Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, 2-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, 1,2-Dimethylheptyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl und Stearyl. Die Alkylgruppen können auch ungesättigt sein und zum Beispiel Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 2-Propinyl, 3-Methyl-2-propenyl usw. bedeuten.

Alkylgruppen mit vorzugsweise 1 bis 5 C-Atomen können auch ein- oder mehrfach substituiert sein, beispielsweise durch Halogen, insbesondere Fluor, Chlor und Brom. Beispiele für halogen-substituierte Alkylgruppen sind: 2-Chloräthyl, 3-Chlorpropyl, 4-Brombutyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, 1,1,2-Trifluor-2-chloräthyl, 3,3,3-Trifluorpropyl, 2,2,3,3,3-Pentafluorpropyl, 1,1,1,3,3-Hexafluor-2-propyl. Als Substituenten der Alkylgruppen kommen ferner infrage: Hydroxygruppen, zum Beispiel

- 3 -

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstaedt  
Dr. Gerhard Raspé - Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hanns  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzenkopf  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 63 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0031

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 700 00, Bankleitzahl 100 60 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/224, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurt-Bank - Berlin,  
Konto-Nr. 14-32, Bankleitzahl 100 202 00

2413935

als 2-Hydroxyäthyl oder 3-Hydroxypropyl, Carboxygruppen zum Beispiel als Carboxymethyl oder Carboxyäthyl, Alkoxygruppen, wobei jede Alkoxygruppe 1 bis 5 C-Atome enthalten kann, zum Beispiel als Äthoxymethyl, Isopropoxymethyl, 2-Methoxyäthyl, 2-Isopropoxyäthyl, 2-Butoxyäthyl, 2-Isobutoxyäthyl, 3-Pentoxypropyl.

Ferner kommen als vorwiegend endständige Substituenten der Alkylgruppen mit 1 bis 5 C-Atomen infrage: Alkoxycarbonylgruppen mit 1 bis 5 C-Atomen im Alkoxyrest und Carboxamido- gruppen, bei denen der Stickstoff durch Alkylgruppen vorzugsweise mit 1 bis 5 C-Atomen mono- oder disubstituiert sein kann oder Bestandteil eines 4- bis 7-gliedrigen Ringes ist.

Beispiele für Alkoxycarbonyl- und Carboxamidogruppen sind: Äthoxycarbonylmethyl, 2-Butoxycarbonyläthyl, Diäthylaminocarbonylmethyl, 2-Diäthylaminocarbonyläthyl, 2-Pyrrolidinocarbonyläthyl, Piperazinocarbonylmethyl usw.

Alkylgruppen mit 1 bis 5 C-Atomen können auch endständig substituiert sein mit Aminogruppen, bei denen der Stickstoff gegebenenfalls durch Alkylgruppen mit vorzugsweise 1 bis 5 C-Atomen mono- oder disubstituiert sein kann oder Bestandteil eines 4- bis 7-gliedrigen Ringes ist. Beispiele für N-substituierte Alkylgruppen sind: Aminomethyl, 2-Methylaminoäthyl, 2-Dimethylaminoäthyl, 2-Diäthylaminoäthyl, 3-Dimethylaminopropyl, 3-Äthylmethyleaminopropyl, Pyrrolidino, Piperidino, N-Methylpiperazino,

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hammann - Karl Otto Mittelstaedt  
Dr. Gerhard Ruppé - Dr. Horst Wilhelmi  
Stellv.: Dr. Christian Brühn - Dr. Helmut Hannes  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 60 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-Wu 1176-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 103 06, Bankleitzahl 100 100 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 157 8, Bankleitzahl 100 100 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14 322, Bankleitzahl 100 202 00

2413935

Hexamethylenimino usw.

Falls  $R_1$  und/oder  $R_2$  in den Verbindungen der allgemeinen Formel I für Cycloalkyl- bzw. Cycloalkyl-alkylgruppen stehen, enthalten diese vorzugsweise 3 bis 7 C-Atome. Bevorzugt sind die Cyclopropyl-, Cyclopropylmethyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexylgruppen.

Falls  $R_1$  und/oder  $R_2$  für Aryl- oder Aralkylgruppen stehen, kommen insbesondere die Phenyl- und die Benzylgruppe in Frage.

Bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen  $R_2$  eine Methylgruppe darstellt.

Als Reste  $R_4$  kommen außer Wasserstoff noch eine niedere Alkylgruppe, wie zum Beispiel Methyl- und Äthylgruppe, ferner eine Arylgruppe, insbesondere die Phenylgruppe, oder eine niedere Acylgruppe, wie zum Beispiel Acetyl-, Propionyl-, Butyryl- und Pivaloylgruppe in Betracht.

Die racemischen und optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I sind wertvolle neuropsychotrope Heilmittel. Die neuen Verbindungen zeigen zentral-depressive, apomorphin-antagonistische und antinocizeptive Wirkung und weisen damit eine gewisse Ähnlichkeit zum Chlorpromazin auf (Literatur: Modern Problems of Pharmacopsychiatry, Volume 5, Seite 33-44: Janssen P.A.Y., "Chemical and Pharmacological Classification of

509842/0951

"Neuroleptics", edited by Bobon D.P. et al., S. Karger Verlag  
Basel, München, Paris, New York (1970)). Andererseits  
unterscheiden sich die erfindungsgemäßen Verbindungen vom  
Chlorpromazin durch weniger ausgeprägte Reflexbeeinträchtigung,  
weniger ausgeprägte sedierende und narkotische Eigenschaften  
und andersartige Beeinflussung der biogenen Amine.  
So besitzt zum Beispiel 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon  
eine gegenüber Chlorpromazin etwa 20fach schwächere barbital-  
schlafzeitverlängernde Wirkung.

Die neuen Verbindungen sind durch einen raschen Wirkungseintritt und geringe akute Toxizität gekennzeichnet.

Die günstigen Eigenschaften der neuen Verbindungen waren nicht zu erwarten, da - wie eigene Versuche zeigten - die entsprechenden p- bzw. m-monosubstituierten Phenyl-2-pyrrolidone ein anderes Wirkungsspektrum oder nur eine geringe Wirkung besitzen.

Das in dem japanischen Patent 70 16 692 beschriebene 4-(4-Chlor-phenyl)-2-pyrrolidon weist zum Beispiel antikonvulsive Wirkung auf. Die unsubstituierten Phenyl-2-pyrrolidone sind nur sehr schwach wirksam.

Aufgrund der oben beschriebenen Wirkungen können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form pharmazeutischer Präparate zur Behandlung verschiedener neurologischer und psychischer Störungen

SCHERING AG  
Patentabteilung

- 6 -

2413935

angewendet werden. Die Herstellung der Präparate erfolgt mit den für die enterale oder parenterale Applikation üblichen Trägerstoffen, wie zum Beispiel Wasser, Alkohol, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talkum, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykol usw. Die Präparate können in fester Form als Tabletten, Kapseln, Dragées, Suppositorien oder in flüssiger Form als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen.

- 7 -

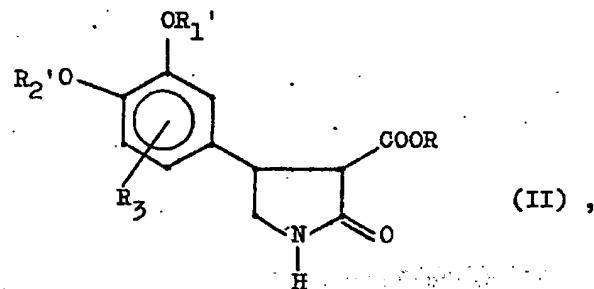
509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hemann · Karl Otto Mittelstenscheid  
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Brunn · Dr. Heinz Hannse  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 83 HRB 293 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 63 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 403 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 703 02  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-352, Bankleitzahl 100 222 00

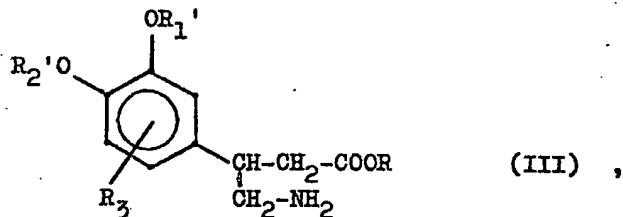
Die neuen 4-(Polyalkoxy-phenyl)-2-pyrrolidone der allgemeinen Formel I können hergestellt werden, indem man in an sich bekannter Weise

a) 4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrrolidon-3-carbonsäurealkylester der allgemeinen Formel II



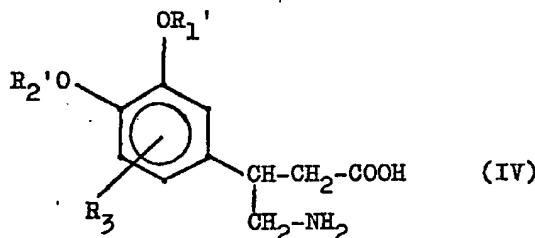
worin  $R_1'$  und  $R_2'$  entweder  $R_1$  und  $R_2$  oder Wasserstoff bedeuten,  $R_3$  die oben angegebene Bedeutung hat und R eine vorzugsweise niedere Acylgruppe darstellt,  
verseift und decarboxyliert oder

b) 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-buttersäurealkylester der allgemeinen Formel III



worin  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$  und R die oben angegebene Bedeutung haben,  
oder ein Säureadditionssalz davon unter Alkoholabspaltung  
cyclisiert oder

c) 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-buttersäure der allgemeinen  
Formel IV



worin  $R_1'$ ,  $R_2'$  und  $R_3$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
oder ein Säureadditionssalz davon unter Wasserabspaltung  
cyclisiert und in den nach a), b) oder c) erhaltenen Ver-  
bindungen gegebenenfalls freie Hydroxygruppen ( $OR_1'$  oder  $OR_2'$ )  
alkyliert oder aryliert, gegebenenfalls die Iminogruppe (NH)  
alkyliert, aryliert oder acyliert und gegebenenfalls den  
Carbonylsauerstoff gegen Schwefel austauscht. und, falls  
Racemate optisch aktiver Verbindungen entstehen, diese  
gegebenenfalls einer Racematspaltung unterwirft.

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I  
wendet man bekannte Methoden an.

Die Verseifung gemäß Verfahren a) wird mit wäßrigem Alkali zweckmäßigerweise in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, zum Beispiel in einem Alkohol wie Äthanol, in Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen etwa 60 und 150°C, vorzugsweise bei Siedetemperatur, durchgeführt.

Die Decarboxylierung gemäß a) erfolgt durch Erhitzen der Carbonsäure auf etwa 160 bis 280°C. Vorzugsweise wird die Substanz im Vakuum erhitzt. Man kann die CO<sub>2</sub>-Abspaltung gegebenenfalls auch in Gegenwart eines hochsiedenden inerten Lösungsmittels, wie zum Beispiel in Diphenyläther oder Chinolin, vornehmen.

Die Cyclisierung nach Verfahren b) wird unter Alkoholabspaltung in einem organischen Lösungsmittel, wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Xylol usw., unter Erhitzen auf etwa 50 bis 150°C bewirkt. Wenn man von einem Salz, beispielsweise dem Hydrochlorid, des Aminosäureesters der allgemeinen Formel III ausgeht, wird in Gegenwart einer tertiären Base erhitzt. Als tertiäre Basen sind Trialkylamine, wie zum Beispiel Triäthylamin und Tributylamin, aber beispielsweise auch N-Methylmorpholin, Diäthylcyclohexylamin, Pyridin usw. geeignet.

Nach Verfahren c) wird die Cyclisierung unter Wasserabspaltung bei Temperaturen zwischen etwa 160 und 280°C vorgenommen. Es ist

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstenscheid  
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Wibel  
Stellv.: Dr. Christian Brühl · Dr. Heinz Hennig  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg-Nord, 10, Kamm. 1000 Mm

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 63 · Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7000 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Diconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5000, Bankleitzahl 100 707 00  
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin

2413935

- 10 -

günstig, im Vakuum zu arbeiten, damit das abgespaltene Wasser leichter entfernt werden kann und der Zutritt von Luftsauerstoff unterbunden wird. Wenn man von den entsprechenden Säureadditionssalzen ausgeht, wird wie unter b) in Gegenwart einer tertiären Base erhitzt.

Die nach a), b) oder c) erhaltenen Verbindungen, in denen  $R_1'$  oder  $R_2'$  ein Wasserstoffatom bedeutet, müssen anschließend durch  $\text{O-alkylierung}$  in die Endprodukte der allgemeinen Formel I überführt werden. Die Alkylierung wird vorzugsweise mit dem entsprechenden  $R_1$ - bzw.  $R_2$ -halogenid oder -tosylat in an sich bekannter Weise durchgeführt. Als Halogenide sind die Chloride, Bromide und Jodide geeignet. Zur Alkylierung wird die Hydroxyverbindung beispielsweise in einem polaren Lösungsmittel gelöst und in Gegenwart einer Base mit dem Alkylierungsmittel auf Temperaturen zwischen 30 und 150°C erhitzt. Als Basen sind beispielsweise Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Alkalialkoholate, wie Natriumäthylat, Kalium-butylat und Kalium-tert.-butylat, geeignet. Als polare Lösungsmittel kommen Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ketone, wie Aceton und Methylisobutylketon, sowie Alkohole, wie Äthanol, Butanol und tert.-Butanol, infrage.

- 11 -

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hammann - Karl Otto Millestenscheid  
Dr. Gerhard Rappo - Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Brunn - Dr. Heinz Hannse  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 263 u. AG Kamen HRB 0001

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 102 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 706 00, Bankleitzahl 100 102 01  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 706 03  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank - Berlin,  
Konto-Nr. 14-382, Bankleitzahl 100 202 00

Alkylierung, Arylierung oder Acylierung der Iminogruppe erfolgen ebenfalls nach bekannten Methoden. So wird die Iminoverbindung ( $R_4 = H$ ) in einem polaren Lösungsmittel gelöst und in Gegenwart eines Salzbildners mit einem Alkyl-, Aryl- oder Acylhalogenid auf etwa 40 bis 150°C erhitzt. Als polare Lösungsmittel können Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ketone, wie Aceton und Methylisobutylketon, sowie Alkohole, wie Äthanol und Butanol, verwendet werden. Geeignete Salzbildner sind zum Beispiel Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Alkalialkoholate, wie Natriumäthylat, Kalium-tert.-butylat usw. Die Umsetzung mit Halogenaryl, beispielsweise Jodbenzol, kann auch ohne Lösungsmittel, vorzugsweise in Gegenwart von Kupferpulver, durchgeführt werden.

Der Austausch von Carbonylsauerstoff gegen Schwefel wird in derselben Weise durchgeführt, wie er in der Literatur für derartige Verbindungen beschrieben ist.

(Vergleiche hierzu J. W. Scheeren, P.H.J. Ohms, R.J.F. Nivard, *Synthesis* 1973, 149-151).

Für diesen Zweck ist beispielsweise ein Polysulfid wie Phosphor-pentasulfid in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Gegenwart einer Base geeignet. Die Umsetzung kann auch in einer Suspension vorgenommen werden. Geeignete Lösungs- bzw. Suspensionsmittel sind zum Beispiel Acetonitril, Tetrahydrofuran, Diäthyläther, Glykoldimethyläther. Als Basen sind Natriumhydrogen-carbonat, Kaliumcarbonat usw. geeignet. Die Umsetzung ist bei 30 bis 120°C nach 3 bis 24 Stunden beendet.

2413935

- 12 -

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II, III und IV können ebenfalls nach bekannten Methoden, zum Beispiel auf folgende Weise hergestellt werden.

Ausgehend von dem durch  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$  substituierten Benzaldehyd wird mit Malonsäuredialkylester der entsprechende Benzal-malon-säuredialkylester hergestellt. Der substituierte Benzal-malon-säuredialkylester kann mit Nitromethan in Gegenwart von Tetramethylguanidin über 1-(Substituiertes Phenyl)-2-nitroäthyl-malonsäuredialkylester und anschließende Druckhydrierung unter Verwendung von Raney-Nickel in 4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrrolidon-3-carbonsäurealkylester der allgemeinen Formel II überführt werden.

Zur Herstellung von 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-butter-säurealkylester der allgemeinen Formel III wird an die Doppelbindung des Benzal-malonsäurediesters mit Kaliumcyanid in wässrigem Alkohol unter Erwärmen auf 60°C HCN angelagert unter gleichzeitiger Abspaltung einer Carbalkoxygruppe, und die Cyanoverbindung wird in Gegenwart von Platindioxid unter Druck hydriert. Wird die HCN-Anlagerung in der Siedehitze durchgeführt, so entsteht die entsprechende Buttersäure der allgemeinen Formel IV.

Die Umsetzungen von substituierten Benzaldehyd zu den Verbindungen II, III und IV seien anhand des folgenden Reaktionsschemas noch einmal erläutert:

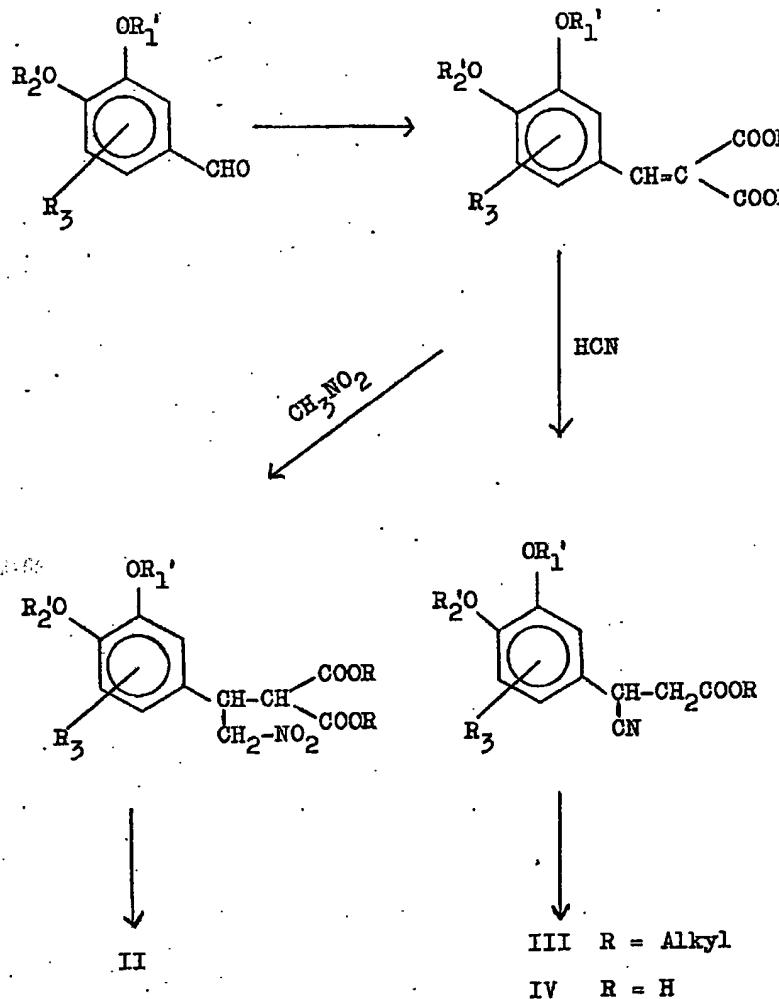
- 13 -

509842/0851

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelsthöfeld  
Dr. Gerhard Raspé - Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Brunn - Dr. Heinz Hannse  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 83 HRB 263 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 83 03 11  
Postischeck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 109 7006 00, Bankleitzahl 100 40 60  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 251 7500, Bankleitzahl 100 70 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-262, Bankleitzahl 100 202 00

- 13 -



- 14 -

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hammann - Karl Otto Mittelstenscheid  
Dr. Gerhard Raspe - Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Brunn - Dr. Heinz Hannse  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Berakamen

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 85 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7005 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 5006, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank - Berlin

Im folgenden werden die Verfahren näher beschrieben.

Unter üblicher Aufarbeitung wird Extraktion mit dem angegebenen Lösungsmittel, Waschen der organischen Phase mit gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen über wasserfreiem Calciumsulfat und Eindampfen im Vakuum bei einer Badtemperatur von 40-45°C verstanden. Auf zusätzliche Behandlung der organischen Phase, wie Waschen mit Säure oder Lauge, wird besonders hingewiesen.

Die angegebenen Ausbeuten sind keine optimalen Werte. Es wurden keine Optimierungsversuche unternommen.

Die Temperaturen werden jeweils in Grad Celsius (°C) angegeben.

Die als Rohprodukt ausgewiesenen Substanzen wurden durch Dünnschichtchromatographie in mindestens 2 Systemen und mit Hilfe von IR-Spektren auf ausreichende Reinheit geprüft. Alle anderen Substanzen sind analysenrein (C-, H-, N-Bestimmungen; IR-, UV- und NMR-Spektren; Dünnschichtchromatographie; zum Teil Titrations- und Gaschromatographie).

Hinter dem auf der Koflerbank bestimmten Schmelzpunkt sind die zur Umkristallisation benutzten Lösungsmittel in ( ) angegeben.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Homann - Karl Otto Mittelstenshöld  
Dr. Gerhard Rappa - Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hannse  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 63 HRB 263 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 109 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7003 00, Bankleitzahl 102 577 21  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 5008, Bankleitzahl 110 73 03  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank - Berlin,  
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

Für Lösungsmittel werden folgende Abkürzungen verwendet:

DMF	Dimethylformamid
EE	Essigester
DIP	Diisopropyläther
W	Wasser
AcOH	Eisessig
Bzl.	Benzol

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

A) Benzal-malonsäurediäthylester

1 Mol eines entsprechend substituierten Benzaldehyds wird mit 160 g Malonsäurediäthylester (1 Mol), 30 ml Eisessig und 3 ml Piperidin in 1 Liter Benzol bis zur Abspaltung eines Moles Wasser am Wasserabscheider erhitzt. Die benzolische Lösung wird wie üblich aufgearbeitet.

Der in der Literatur noch nicht beschriebene 3-Isobutoxy-4-methoxy-benzaldehyd wird wie folgt hergestellt:

108 g 3-Hydroxy-4-methoxy-benzaldehyd (710 mMol) werden mit 40.5 g Kaliumhydroxyd (723 mMol) und 120 g Isobutylbromid (875 mMol) in 250 ml Äthanol unter Röhren 26 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Alkohols im Vakuum wird der Rückstand wie üblich mit Essigester aufgearbeitet, aber zusätzlich mit 2 n Natronlauge gewaschen. Aus dem

**SOHERING AG**  
Patentabteilung

- 16 -

2413935

alkalischen Extrakt werden durch Ansäuern 35 g Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Die Ausbeute an 3-Isobutoxy-4-methoxy-benzaldehyd beträgt 80 g.

Schmelzpunkt: 70° (Heptan).

In der folgenden Tabelle sind die Ausbeuten und die Siede- bzw. Schmelzpunkte einiger Verbindungen zusammengestellt.

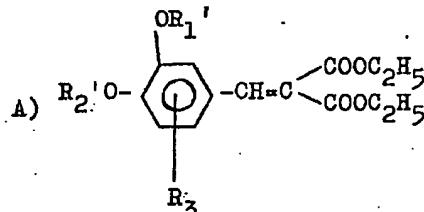
- 17 -

**509842/0951**

Vorstand: Hans-Jürgen Hameng - Karl Otto Mittelstönschold  
Dr. Gerhard Raspé - Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hönnig  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bonn-Vellzfeld 11 0 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 105 700 03, Bz-Niederzähler 100 970 03  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 000 08, Bz-Niederzähler 105 700 03  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frau Maria: Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-002, Bonn-Kirchzoll 100 2-2.

2413935



$\text{R}_1'$	$\text{R}_2'$	$\text{R}_3$	Ausbeute (% d. Theorie)	Siedepunkt, Schmelzpunkt (Umkristalli- sationsmittel)
a- $\text{CH}_3$	- $\text{CH}_3$	-H	70	$\text{K}_{0,6}$ 185-189°
b- $\text{CH}_2-$		-H	53	$\text{K}_{0,4}$ 172°
c- $\text{CH}_2\text{CH}_2-$		-H	88	$\text{K}_1$ 227-269°
d- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2-$	- $\text{CH}_3$	-H	95	$\text{K}_{0,1}$ 190-192°
e-H	- $\text{CH}_3$	-H	78	$\text{K}_1$ 213-215° F. 86° (DIP)
f- $\text{CH}_3$	-H	-H	77	- F. 121° (DIP)
g- $\text{CH}_3$	- $\text{CH}_3$	2- $\text{OCH}_3$	100	Rohprodukt (DC, IR)
h- $\text{CH}_3$	- $\text{CH}_3$	5- $\text{OCH}_3$	75	$\text{K}_{0,2}$ 180-182° F. ~70°
i- $\text{CH}_3$	- $\text{CH}_3$	6- $\text{OCH}_3$	90	F. 100° (DIP)

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstaedt  
Dr. Gerhard Raspe - Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hanns  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzenkopf  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 09 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11,75-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 103 7006 00, Bankleitzahl 100 406 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5006, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-1899 Bankleitzahl 400 000 00

B) 1-(Substituiertes Phenyl)-2-nitroäthyl-malonsäurediäthylester

500 mM des entsprechenden Benzalmalonsäurediäthylesters (siehe A) werden in 250 ml Nitromethan gelöst und unter Röhren bei 0° mit 12,7 ml Tetramethylguanidin versetzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion lässt man noch 18 Stunden bei Raumtemperatur röhren. Die Reaktionsmischung wird wie üblich mit Essigester aufgearbeitet, aber zusätzlich mit 2 n Salzsäure gewaschen. Die für die Beispiele B b und B c erforderlichen Acetoxy-methoxy-benzal-malonester werden wie folgt hergestellt:

150 g (3-Hydroxy-4-methoxy-benzal)-malonsäurediäthylester (510 mMol). (s. A e) werden in 450 ml Pyridin gelöst, und unter Eiskühlung werden 57 ml Essigsäureanhydrid (604 mM) zuge-tropft. Nach 18-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das Pyridin im Vakuum abgezogen. Die übliche Aufarbeitung mit Essigester ergibt 163 g (3-Acetoxy-4-methoxy-benzal)-malonsäurediäthylester (95 % der Theorie) Schmelzpunkt: 75-77° (Diisopropyläther).

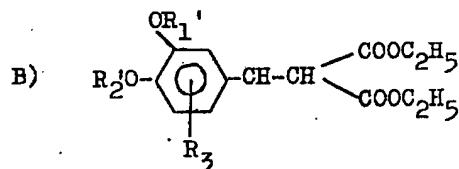
Analog wird das (4-Hydroxy-3-methoxy-benzal)-malonat (s. A f) zur entsprechenden 4-Acetoxy-3-methoxy-Verbindung acetyliert. Ausbeute: 95 %. Schmelzpunkt: 51° (Diisopropyläther-Petrol-äther).

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hammann · Karl Otto Mittelstaedt  
Dr. Gerhard Riegel · Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Brühl · Dr. Heinz Hennse  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 83 HRB 289 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 (311  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7005 (0, Bankleitzahl 107 496 02)  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 211/5001, Bankleitzahl 100 100 01  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

2413935



	R <sub>1</sub> '	R <sub>2</sub> '	R <sub>3</sub>	Ausbeute (% der Theorie)	Schmelzpunkt (Umkristalli- sationsmittel)
a	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	59	75° (Methylen- chlorid-DIP)
b	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	95	Rohprodukt (DC, IR)
c	-CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-H	95	Rohprodukt (DC, IR)
d	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	65	Chromatographie an SiO <sub>2</sub> (Cyclohexan-Essig- ester 1 : 1)
e	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	70	Chromatographie an SiO <sub>2</sub> (Cyclohexan-Essig- ester 1 : 1)

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstaedt  
Dr. Cocher Rast-Ö - Dr. Horst Witzel  
Blälv. : Dr. Christian Brühn - Dr. Helmut Haense  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 53 MRB 203 u. AG Kamen HRA 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11-75-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 103 700 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5000, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 2 120

2413935

c) 4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrrolidon-3-carbonsäure-äthylester (II)

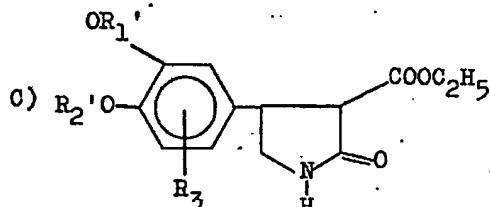
300 mMol des entsprechenden 1-Phenyl-2-nitro-äthyl-malon-säure-diäthylesters werden in 700 ml Methanol gelöst und mit ca. 10 g Raney-Nickel bei 60° und 95 Atmosphären Druck bis zur Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert, im Vakuum eingeengt und der ölige Rückstand umkristallisiert.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstaedt  
Dr. Gerhard Ruppa · Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Brunn · Dr. Heinz Henne  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Borken  
Handelsregister: AG Charlottenburg 11 HRR 5411 AG Kamen HRR 111

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 73-107, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 128 7036 00, Bankleitzahl 100 500 90  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 211/5003, Bankleitzahl 100 703 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin.

2413935



	R <sub>1</sub> '	R <sub>2</sub> '	R <sub>3</sub>	Ausbeute % der Theorie)	Schmelzpunkt (Umkristallisations- mittel)
a	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	84	106° (EE)
b	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	70	125° (EE-DIP) (Abspaltung der Acetylgruppe bei Hydrierung und Aufarbeitung)
c	-CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-H	62	172° (EE)
d	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	60	99° (EE-DIP)
e	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	20	131° (Athanol)

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstaedt  
Dr. Gerhard Raspe - Dr. Horst Wilzol  
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hennig  
Vorsitzender des Aufsichtsrates: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 85 - Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 50010, Bankleitzahl 108 708 00

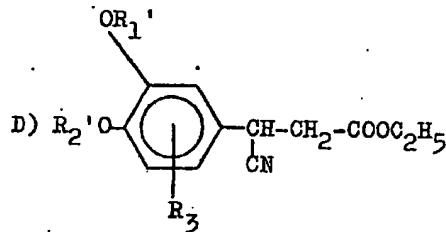
Die Verbindungen der allgemeinen Formel III können zum Beispiel auf folgende Weise hergestellt werden:

D) 3-(Substituiertes Phenyl)-3-cyano-propionsäure-äthylester

100 mM eines entsprechenden Benzal-malonesters (siehe A) werden in 180 ml Äthanol mit der Lösung von 6,5 g Kalium-cyanid (100 mMol) in 25 ml Wasser versetzt und 7 Stunden auf 60°C erwärmt. Nach 18-stündigem Stehen bei Raumtemperatur werden die Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand in der üblichen Weise mit Essigester einschließlich einer Extraktion mit 1 n Natronlauge aufgearbeitet. Aus dem Natronlaugeextrakt lassen sich gegebenenfalls durch Ansäuern die entsprechenden 3-Phenyl-3-cyano-propionsäure-äthylester erhalten.

509842/0951

2413935



	$R_1'$	$R_2'$	$R_3$	Ausbeute (% der Theorie)	Siedepunkt, Schmelzpunkt, Umkristallisations- mittel
a	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	-H	85	K <sub>0,1</sub> 177-182°
b	$-\text{CH}_2-$		-H	82	Rohprodukt (DC, IR)
c	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		-H	84	Rohprodukt (DC, IR)
d	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$	-H	83	Rohprodukt (DC, IR)
e	$-\text{CH}_3$	-H	-H	91	Rohprodukt (DC, IR)
f	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	5-OCH <sub>3</sub>	60	F. 84° (EtOH)

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstaedt  
Dr. Gerhard Haspel · Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Brühl · Dr. Holm Henning  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 I/IRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 63 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7008 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 701 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

E) 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-buttersäure-äthylester-hydrochlorid (III)

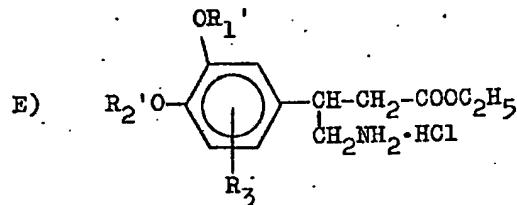
50 mM eines 3-Phenyl-3-cyano-propionsäureäthylesters werden in 60 ml Eisessig über 1 g Platinoxid bei Raumtemperatur und 100 Atmosphären bis zur Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff hydriert, es wird vom Katalysator abgesaugt und nach Zugabe von 25 ml 2 n methanolischer Salzsäure im Vakuum auf ein kleines Volumen eingedampft.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstaedt  
Dr. Gerhard Raape - Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Brühn - Dr. Heinz Hennig  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: A3 Charlottenburg 83 HRB 293 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 00 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 103 700 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 5000, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 272 00

2413935



	R <sub>1</sub> '	R <sub>2</sub> '	R <sub>3</sub>	Ausbeute (% der Theorie)	Schmelzpunkt (Umkristalli- sationsmittel)
a	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	90	F. 185° (ACOH)
b	-CH <sub>2</sub> -		-H	79	Rohprodukt (DG, IR)
c	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		-H	100	Rohprodukt (DG, IR)
d	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	63	F. 124° (EE)
f	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	100	Rohprodukt (DG, IR)
g	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	100	Rohprodukt (DG, IR)

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Millaistenscheid  
Dr. Gerhard Raspö · Dr. Horst Witzen  
Stellv.: Dr. Christian Brünn · Dr. Helmut Hannas  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7008 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00

2413935

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV lassen sich wie folgt herstellen:

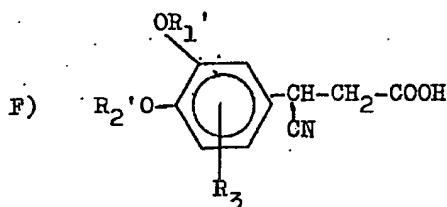
F) 3-(Substituiertes Phenyl)-3-cyano-propionsäure

Durch Umsetzung eines entsprechend substituierten Benzalmalonesters (siehe unter A) mit Kaliumcyanid in gleichen Mengenverhältnissen und gleichen Reaktionszeiten wie unter D beschrieben, jedoch in der Siedehitze, werden die 3-(Substituiertes Phenyl)-3-cyano-propionsäuren erhalten. Sie werden nach Abdampfen der Lösungsmittel, Aufnehmen des Rückstandes in Wasser, Waschen mit Essigester und Ansäuern der wäßrigen Phase isoliert und durch Kristallisation gereinigt.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Mamann - Karl Otto Mittelstenscheid  
Dr. Gerhard Raspé - Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Brühn - Dr. Heinz Manns  
Vorsitzender des Aufsichtsrates: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Oberster Geschäftsführer: Dr. Otto und Dr. Petermann

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 85 - Postfach 85 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 1473-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7706 03, Bankleitzahl 100 433 50  
Berliner Dirconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5608, Bankleitzahl 100 760 06



	R <sub>1</sub> '	R <sub>2</sub> '	R <sub>3</sub>	Ausbeute (% der Theorie)	Schmelzpunkt (Umkristalli- sationsmittel)
a	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	54	F. 133-135° (Athanol)
b	-CH <sub>2</sub> -		-H	63	Rohprodukt (DC, IR)
c	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		-H	76	Rohprodukt (DC, IR)
d	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	78	Rohprodukt (DC, IR)

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hammann - Karl Otto Mittelstenscheid  
Dr. Gerhard Raspé - Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Brühl - Dr. Holm Hennig  
Vorsitzender des Aufsichtsrates: Dr. Eduard v. Schwärzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 63 HRB 263 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 63 - Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7008 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 5008, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-32, Bankleitzahl 100 200 00

G) 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-buttersäure-hydrochlorid (IV)

100 mM 3-(Substituiertes Phenyl)-3-cyano-propionsäure  
(siehe F) werden in 200 ml Eisessig unter Zusatz von 9,5 ml  
konzentrierter Salzsäure über 3 g Platindioxyd bei Raum-  
temperatur und 100 Atmosphären bis zur Aufnahme von 2 Mol  
Wasserstoff hydriert. Es wird vom Katalysator abfiltriert und  
im Vakuum eingedampft. Durch Kristallisation des meist ölichen  
Rückstandes werden die 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-  
buttersäure-hydrochloride erhalten.

509842/0951

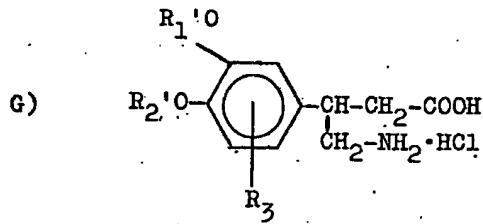
Vorstand: Hans-Jürgen Hammann - Karl Otto Mittelstaedt  
Dr. Gerhard Raapé - Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hannse  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charitéstrasse 61 WBB 1991 Amtsgericht Berlin

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto Berlin-West 11 75-191, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 700 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5009, Bankleitzahl 100 700 30  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank - Berlin.

**SCHERING AG**  
Patentabteilung

- 29 -

2413935



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ausbeute (% der Theorie)	Schmelzpunkt (Umkristalli- sationsmittel)
a	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	50	F. 220° (z.) (ACOH)
b	-CH <sub>2</sub> -		-H	43	F. 210° (ln-HCl)
c	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		-H	52	F. 207° (Athanol-DIP)
d	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	45	F. 204° (Isopropanol)

- 30 -

509842/0951

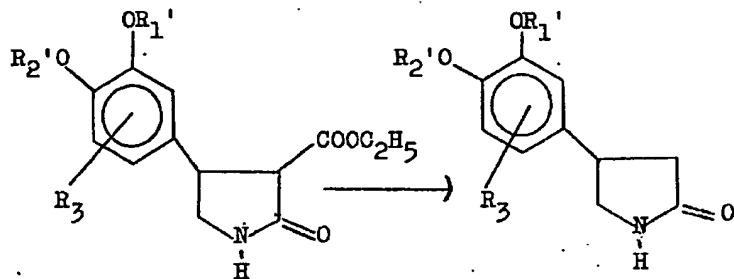
**Vorstand:** Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstaedt  
Dr. Gerhard Raspe - Dr. Horst Witzel  
**Stellv.:** Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinrich Hennse  
**Vorsitzender des Aufsichtsrats:** Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
**Sitz der Gesellschaft:** Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG "Körber" Berlin-Nord, Nr. 1000000 - AG Körber, Uml. 1000000

**Postanschrift:** SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11  
**Postcheck-Konto:** Berlin-Weiß 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10  
**Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7000 00, Bankleitzahl 100 400 00**

**Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00**  
**Berliner Handels-Gesellschaft, Frankfurt am Main, - Berlin,**

Beispiel 1

4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrrolidone



50 mM eines 4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrrolidon-3-carbonsäure-äthylesters (gemäß C) werden mit 200 ml Äthanol und 60 ml 1 n Natronlauge 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel im Vakuum wird der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Wasser gegebenenfalls unter Zusatz von etwas Natronlauge extrahiert. Aus der wässrigen Phase wird nach Kochsalzsättigung die 4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrrolidon-3-carbonsäure mit 5 n Salzsäure ausgefällt. Nach einigem Stehen in der Kälte wird abgesaugt und mit wenig Eiswasser gewaschen. Die Decarboxylierung der Pyrrolidon-carbonsäure erfolgt durch Erhitzen auf 200°C im Vakuum bis zur Beendigung der CO<sub>2</sub>-Entwicklung. Der Rückstand wird gegebenenfalls unter Kohlezusatz umkristallisiert.

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ausbeute (% der Theorie)	Siedepunkt, Schmelzpunkt (Umkristalli- sationsmittel)
a	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	81	120° (W)
b	H	-CH <sub>3</sub>	-H	45	144° (Isopropanol)
c	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	40	K <sub>0,6</sub> 230° *)
d	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	57	93° (EE)
e	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	65	103° (EE)

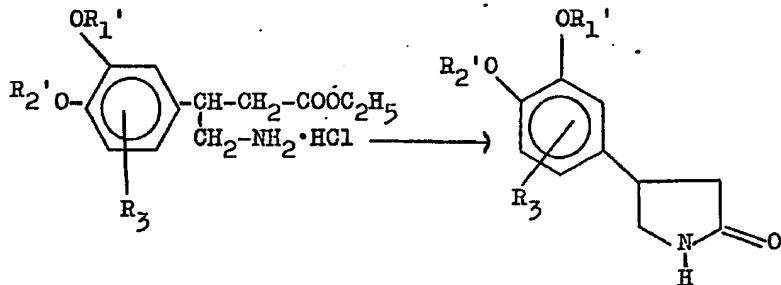
\*) Chromatographie an Kieselgel (Bzl.AcOH-H<sub>2</sub>O, 10:10:1) unter gleichzeitiger Verseifung der 4-Acetoxygruppe.

- 1 a) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 1 b) 4-(3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 1 c) 4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 1 d) 4-(2,3,4-Trimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 1 e) 4-(3,4,6-Trimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

2413935

Beispiel 2

4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrrolidone



Verfahren I

10 mM eines 3-(Substituierten Phenyl)-4-amino-buttersäure-äthylester-hydrochlorids werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst, mit 1,4 ml Triäthylamin (10 mM) versetzt und 6 Stunden auf 70°C erwärmt. Nach dem Eindampfen im Vakuum wird wie üblich mit Essigester aufgearbeitet.

Verfahren II

Unter Röhren werden 10 mM eines 3-(Substituierten Phenyl)-4-amino-buttersäure-äthylester-hydrochlorids und 1,4 ml Triäthylamin (10 mM) in 50 ml Benzol bis zur negativen Ninhydrinreaktion zum Sieden erhitzt und wie üblich aufgearbeitet.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstaedt  
Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannse  
Vorstand des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 09 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7008 00, Bankleitzahl 100 470 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 5008, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin

2413935

	Verfahren	R <sub>1</sub> '	R <sub>2</sub> '	R <sub>3</sub>	Ausbeute (% der Theorie)	Siedepunkt, Schmelzpunkt (Umkristalli- sationsmittel)
a	I	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	63	F. 120° (W)
b	II	-CH <sub>2</sub> -		-H	49	F. 157° (EE)
c	II	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		-H	54	F. 104° (EE)
d	II	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	50	F. 150° (EE)
e	I	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	10	K <sub>0,6</sub> 230°, Chroma- tographie an SiO <sub>2</sub> (BzL-AcOH-H <sub>2</sub> O, 10:10:1)
f	II	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	72	F. 129° (W)

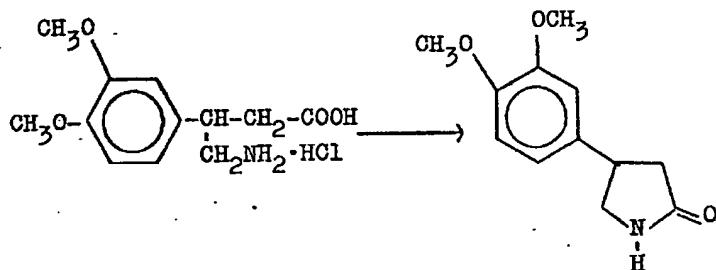
2 a) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.  
 2 b) 4-(3,4-Methylendioxy-phenyl)-2-pyrrolidon.  
 2 c) 4-(3,4-Äthylendioxy-phenyl)-2-pyrrolidon.  
 2 d) 4-(3-Isobutoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.  
 2 e) 4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.  
 2 f) 4-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

509842/0951

2413935

Beispiel 3

4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon



2,76 g 4-Amino-3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-buttersäure-hydrochlorid werden mit 1,4 ml Triäthylamin (10 mM) in 1-2 ml Äthanol versetzt und anschließend im Vakuum (0,4-0,6 Torr) auf 200-210° erhitzt, bis durch eine Tüpfelprobe mit Ninhydrin keine freie Aminosäure mehr nachweisbar ist. Der Rückstand ergibt bei üblicher Aufarbeitung mit Essigester 1,26 g 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon (57 % d. Theorie).

Schmelzpunkt: 120° C (Wasser).

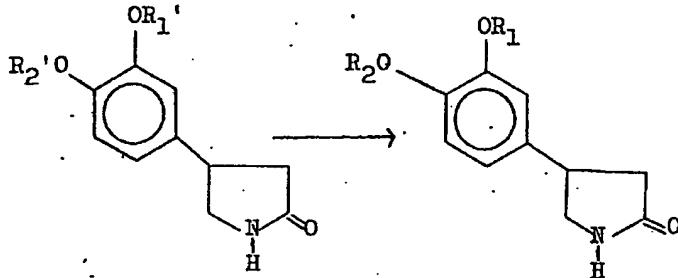
509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstaedt  
Dr. Gerhard Raspé - Dr. Horst Wilzé  
Stellv.: Dr. Christian Brunn - Dr. Heinz Mannse  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 83 HRG 283 u. AG Kamen HRB 0001

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 109 700 00, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 000 01, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-302, Bankleitzahl 100 202 00

Beispiel 4

4-(Alkoxy-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidone



Methode A

10 mM eines 4-(Hydroxy-alkoxy-phenyl)-2-pyrrolidons werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst, unter Eiskühlung mit 500 mg einer 50-%igen Natriumhydrid-Paraffinöl-Suspension (10,5 mM) versetzt und langsam unter Rühren auf 60°C erwärmt. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung werden bei 0°C 11 mM des entsprechenden R-Halogenids und 100 mg Natriumjodid in 3 ml Dimethylformamid zugegeben und 3 Stunden unter Rühren auf 100°C erwärmt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wie üblich mit Essigester einschließlich einer Extraktion mit 2 n Natronlauge aufgearbeitet.

Methode B

10 mM eines 4-(Hydroxy-alkoxy-phenyl)-2-pyrrolidons, 11 mM des entsprechenden Halogenids und 1,45 g Kaliumcarbonat (10,5 mM)

2413935

werden in 30 ml Aceton 38 Stunden unter Röhren zum Sieden erhitzt. Der nach dem Absaugen der anorganischen Salze und Eindampfen im Vakuum verbleibende Rückstand wird wie bei Methode A aufgearbeitet.

Methode C

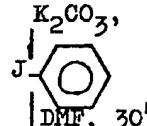
10 mM eines 4-(Hydroxy-alkoxy-phenyl)-2-pyrrolidons werden in 22 ml 0,5 n Natriumbutylatlösung in Butanol gelöst und mit 11 mM des entsprechenden Halogenids 10 Stunden unter Röhren zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei Methode A beschrieben.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstenscheid  
Dr. Gerhard Raspö - Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hannse  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 63 HRB 263 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 69 - Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101. Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 700 00, Bankleitzahl 100 403 10  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5000, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft, - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 21 10

2413935

$R_2=CH_3$	$R_1$	Methode	Ausbeute (% d.Theorie)	Schmelzpunkt (Umkristallisations- mittel)
a	$-C_2H_5$	C	62	123° (EE)
b	$-C_3H_7$	B	42	124° (EE-DIP)
c	$-C_4H_9$	C	47	125° (DIP)
d	$-C_6H_{13}$	A	48	119° (EE-DIP)
e	$-CH(CH_3)_2$	A	44	123° (EE-DIP)
f	$-CH(CH_3)_2$ $C_2H_5$	B	41	105° (EE-DIP)
g	$-CH_2-CH(CH_3)_2$	B	40	150° (EE)
h	$-CH_2-CH=CH_2$	B	46	104° (EE-DIP)
i	$-CH_2-CH=C(CH_3)_2$	B	38	123° (EE-DIP)
k	$-CH_2OCH_3$	A	38	94° (verreiben mit DIP)
l	$-CH_2-CON(C_2H_5)_2$	A	56	117° (EE-Petrol- äther)
m	$-CH_2CH_2OH$	A	34	108° (EE)
n	$-CH_2CF_3$	B	36	110° (EE)
o	$-CH_2-$ 	A	57	132° (EE)
p		J  K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> DMF 130°	71	132° (EE)

509842/0951

- 38 -

Vorstand: Hans-Jürgen Hemann - Karl Otto Mittelstaedt  
Dr. Gerhard Raspé - Dr. Hans Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Helmut Hanke  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 83 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 1176-101, Bankleitzahl 100 100  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Gesellschaft AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5000, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-382, Bankleitzahl 100 202 00

$R_1 = CH_3$	$R_2$	Methode	Ausbeute (% der Theorie)	2413935 Schmelzpunkt (Umkristallisations- mittel)
q	$-C_2H_5$	C	47	168° (EE)
r	$-C_4H_9$	C	62	118° (DIP)
s	$-CH_2-CON(C_2H_5)_2$	A	53	95° (EE)

4 a) 4-(3-Äthoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.  
4 b) 4-(3-Propoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.  
4 c) 4-(3-Butoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.  
4 d) 4-(3-Hexyloxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.  
4 e) 4-(3-Isopropoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.  
4 f) 4-(3- $\beta$ -Methyl-propoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.  
4 g) 4-(3-Isobutoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.  
4 h) 4-(3-Allyloxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.  
4 i) 4-(3- $\beta$ -Methyl-2-butenyloxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.  
4 k) 4-(3-Methoxymethoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.  
4 l) 4-(3-Diäthylaminocarbonylmethoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.  
4 m) 4-(3- $\beta$ -Hydroxyäthoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.  
4 n) 4-(3- $\beta$ ,2,2-Trifluoräthoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.  
4 o) 4-(3-Benzylxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.  
4 p) 4-(3-Phenoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.  
4 q) 4-(3-Methoxy-4-äthoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.  
4 r) 4-(3-Methoxy-4-butoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.  
4 s) 4-(3-Methoxy-4-diäthylaminocarbonylmethoxy-phenyl)-  
2-pyrrolidon.

509842/0951

- 39 -

Vorstand: Hans-Jürgen Heinen - Karl Otto Mittelstenscheid  
Dr. Gerhard Raspé - Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hinnes  
Vorsitzender des Aufsichtsrates: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 53 HRB 263 v. AG Kamen HRB 0061

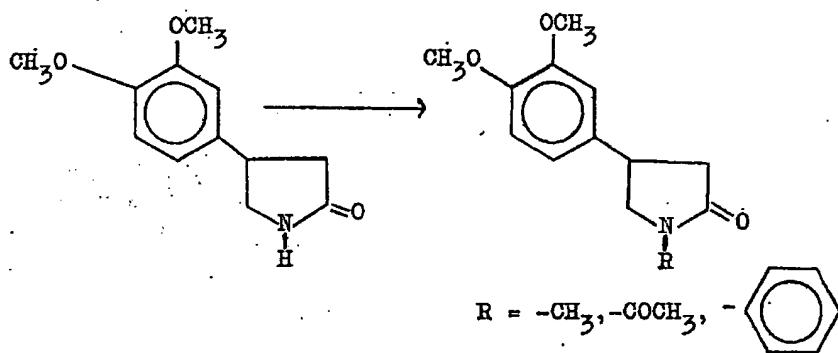
Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 105 109 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 103 7005-1, Bankleitzahl 103 4 02 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 109 763 10  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-302, Bankleitzahl 100 202 00

2413935

- 39 -

Beispiel 5

1-Substituierte-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidone



a) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-methyl-2-pyrrolidon

2,21 g 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon (10 mM) werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst, unter Eiskühlung mit 530 mg einer 50%igen Natriumhydrid-Paraffin-Suspension (11 mM) versetzt und langsam unter Rühren auf  $60^\circ$  erwärmt. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung werden 1,56 g Methyljodid (11 mM) in 5 ml Dimethylformamid bei  $0^\circ C$  zuge tropft und 15 Minuten auf  $50^\circ C$  erwärmt. Anschließend wird

- 40 -

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstenscheid  
Dr. Gerhard Raupé - Dr. Horst Wilzef  
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hannse  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 83 HRB 263 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 68 - Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 106 7006 00, Bankleitzahl 105 403 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 5000, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-302, Bankleitzahl 103 202 00

in Wasser gegossen, mit Essigester wie üblich aufgearbeitet.

Ausbeute: 1,3 g 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-methyl-2-pyrrolidon (55 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 69°C (Diisopropyläther).

b) 1-Acetyl-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon

Unter Verwendung von 0,86 g Acetylchlorid (11 mM) anstelle des Methyljodids wird analog a) das 1-Acetyl-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon erhalten.

Ausbeute: 1,4 g (53 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 135°C (Äthanol).

c) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-phenyl-2-pyrrolidon

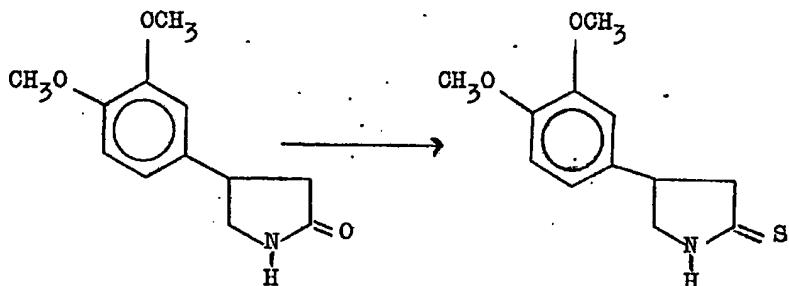
2,21 g 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon (10 mM), 3,5 g Jodbenzol (17 mM), 1,44 g Kaliumcarbonat (10,4 mM) und 100 mg Kupferpulver werden 2 Stunden auf 180°C erwärmt. Die übliche Aufarbeitung mit Essigester ergibt 2,2 g 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-phenyl-2-pyrrolidon (74 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 104°C (Essigester/Diisopropyläther).

2413935.

Beispiel 6

4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-pyrrolidin-2-thion



1,98 g 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon (9 mM) und 5,4 g Phosphorpentasulfid (5,4 mM) werden in einem Gemisch aus 9 ml Acetonitril und 9 ml Glykoldimethyläther suspendiert. Bei Raumtemperatur werden unter Rühren 1,4 g Natriumhydrogencarbonat (18 mM) in kleinen Portionen zugegeben. Während des 1,5 stündigen Nachrührrens geht die Suspension erst in Lösung, und das gewünschte 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-pyrrolidin-2-thion kristallisiert kurz darauf aus. Man gießt in Eiswasser und saugt ab.

Ausbeute: 1,57 g (78 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 151-152°C (Äthanol).

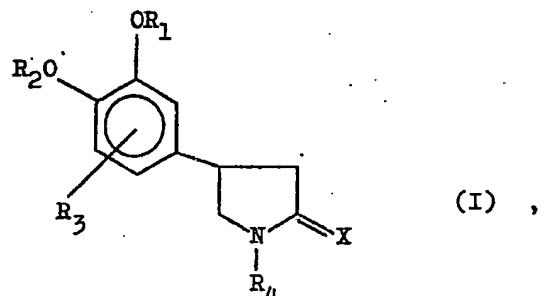
509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hemann · Karl Otto Mittelstenshald  
Dr. Gerhard Raap · Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Bröhn · Dr. Heinz Hannse  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Borkum

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 85 · Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 109 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00

Patentansprüche

(11) Racemische und optisch aktive 4-(Polyalkoxy-phenyl)-  
2-pyrrolidone der allgemeinen Formel I



worin

$R_1$  und  $R_2$  gleich oder verschieden sind und Kohlenwasserstoffgruppen mit bis zu 18 C-Atomen oder Alkylgruppen mit 1-5 C-Atomen, die durch ein oder mehrere Halogenatome, Hydroxygruppen, Carboxygruppen, Alkoxygruppen, Alkoxycarbonyl-, Carboxamido- oder gegebenenfalls substituierte Aminogruppen substituiert sind, oder  $R_1$  und  $R_2$  gemeinsam eine Alkylengruppe mit 1 bis 3 C-Atomen,  $R_3$  ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe,  $R_4$  ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl- oder Acylgruppe und  $X$  ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten.

2.) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

3.) 4-(2,3,4-Trimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

4.) 4-(3,4,6-Trimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

5.) 4-(3-Methylendioxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

6.) 4-(3,4-Äthylendioxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

7.) 4-(3-Isobutoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

8.) 4-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

9.) 4-(3-Äthoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

10.) 4-(3-Propoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

11.) 4-(3-Butoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

12.) 4-(3-Hexyloxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

13.) 4-(3-Isopropoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

14.) 4-(3-l-Methyl-propoxy/4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

15.) 4-(3-Isobutoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

16.) 4-(3-Allyloxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

17.) 4-(3-β-Methyl-2-butenyloxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

18.) 4-(3-Methoxymethoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

19.) 4-(3-Diäthylaminocarbonylmethoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

20.) 4-(3-β-Hydroxyäthoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

21.) 4-(3-β,β,β-Trifluoräthoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

22.) 4-(3-Benzylloxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

23.) 4-(3-Phenoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

24.) 4-(3-Methoxy-4-äthoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

25.) 4-(3-Methoxy-4-butoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

26.) 4-(3-Methoxy-4-diäthylaminocarbonylmethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

27.) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-methyl-2-pyrrolidon.

28.) 1-Acetyl-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstaedt  
Dr. Gerhard Raspe - Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Brühl - Dr. Helmut Hanrae  
Vorsitzender des Aufsichtsrates: Dr. Eduard v. Schwerzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 233 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin (5 - Postfach 65 63 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerz-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 109 705-00, Bankleitzahl 110 401 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 9008, Bankleitzahl 100 701 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank - , Berlin,  
Konto-Nr. 1-362, Bankleitzahl 100 222 00

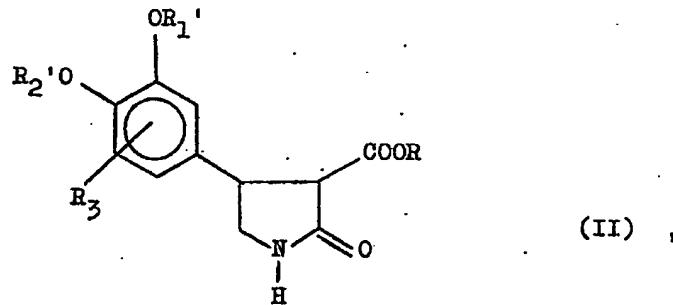
2413935

29.) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-phenyl-2-pyrrolidon.

30.) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-pyrrolidin-2-thion.

31.) Verfahren zur Herstellung der neuen 4-(Polyalkoxy-phenyl)-2-pyrrolidone der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a.) 4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrrolidon-3-carbonsäure-alkylester der allgemeinen Formel II



worin  $R_1'$  und  $R_2'$  entweder  $R_1$  und  $R_2$  oder Wasserstoff bedeuten,

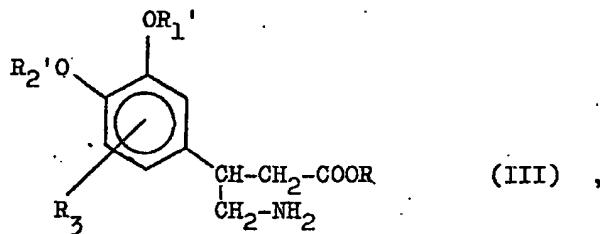
$R_3$  die oben angegebene Bedeutung hat und R eine vorzugsweise niedere Acylgruppe darstellt, verseift und decarboxyliert oder

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstaedt  
Dr. Gerhard Rasp - Dr. Horst Wilzow  
Sitz: Dr. Christian Brühl - Dr. Heinz Hannas  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 293 u. AG Kamen HRB 0081

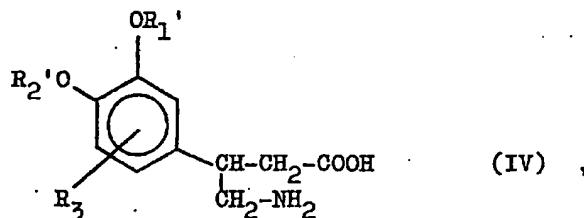
Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 85 - Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 103 700 00, Bankleitzahl 100 410 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 500 00, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 12 400 000 000 000 000

b) 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-buttersäurealkylester  
der allgemeinen Formel III



worin  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$  und R die oben angegebene Bedeutung  
haben, oder ein Säureadditionssalz davon unter Alkohol-  
abspaltung cyclisiert oder

c) 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-buttersäure der allge-  
meinen Formel IV



worin  $R_1'$ ,  $R_2'$  und  $R_3$  die oben angegebene Bedeutung haben, oder ein Säureadditionssalz davon unter Wasserabspaltung cyclisiert und in den nach a), b) oder c) erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls freie Hydroxygruppen ( $OR_1'$  oder  $OR_2'$ ) alkyliert oder aryliert, gegebenenfalls die Iminogruppe ( $NH$ ) alkyliert, aryliert oder acyliert und gegebenenfalls den Carbonylsauerstoff gegen Schwefel austauscht und, falls Racemate optisch aktiver Verbindungen entstehen, diese gegebenenfalls einer Racematspaltung unterwirft.

32.) Pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I sowie den für die enterale oder parenterale Applikation üblichen Trägerstoffen.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelholerscheld  
Dr. Gerhard Ruppé - Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hanne  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 83 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0001

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 85 - Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 103 705 09, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 500 03, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 120 222 00

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**